



PCT

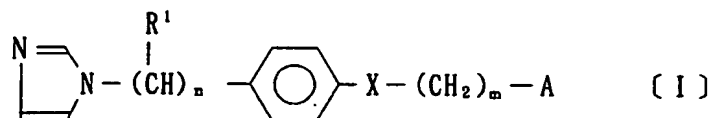
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C07D 233/58, 233/60, 233/61 // A61K 31/415		A1	(11) 国際公開番号 WO95/29163
		(43) 国際公開日 1995年11月2日(02.11.95)	
(21) 国際出願番号 PCT/JP95/00827 (22) 国際出願日 1995年4月26日(26.04.95) (30) 優先権データ 特願平6/111952 1994年4月27日(27.04.94) JP 特願平6/204421 1994年8月5日(05.08.94) JP 特願平6/228940 1994年8月30日(30.08.94) JP 特願平6/314094 1994年11月24日(24.11.94) JP 特願平6/315631 1994年11月25日(25.11.94) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日本曹達株式会社(NIPPON SODA CO., LTD.)(JP/JP) 〒100 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 望月信夫(MOCHIZUKI, Nobuo)(JP/JP) 内田誠一(UCHIDA, Seiichi)(JP/JP) 汲田 泉(KUMITA, Izumi)(JP/JP) 宮本裕之(MIYAMOTO, Hiroyuki)(JP/JP) 市原裕美(ICHIHARA, Hiromi)(JP/JP) 〒250-02 神奈川県小田原市高田字柳町345 日本曹達株式会社 小田原研究所内 Kanagawa, (JP)		(74) 代理人 弁理士 東海裕作(TOKAI, Yusaku) 〒100 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, GE, HU, JP, KE, KG, KR, KZ, LK, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (KE, MW, SD, SZ, UG). 添付公開書類 国際調査報告書	
(54) Title : IMIDAZOLE DERIVATIVE AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME			
(54) 発明の名称 イミダゾール誘導体及びその製造方法			
$ \begin{array}{c} \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N} \end{array} - (\text{CH})_n - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{X} - (\text{CH}_2)_m - \text{A} \quad (\text{I}) $			
$ \text{--- Y --- C}_6\text{H}_4 \text{--- (R}^2\text{)} \quad (2) $			
(57) Abstract			
<p>A novel imidazole derivative represented by general formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, useful as excellent antihyperlipemic and antiarteriosclerotic, wherein R¹ represents hydrogen or lower alkyl; n represents 0 or 1; X represents N-r¹ (r¹ representing hydrogen or lower alkyl), O, S, SO, SO₂, CH₂, CH(CH₃), CONH or C(r²) = NO (r² representing hydrogen or lower alkyl); m represents an integer of 0.1 to 12; and A represents methyl or a group represented by general formula (2) wherein Y represents N-r³ (r³ representing hydrogen or lower alkyl), N(r⁴)SO₂ (r⁴ representing hydrogen or lower alkyl), O, S, SO, SO₂, CH₂, CH(CH₃), CONH or C(r⁵) = NO (r⁵ representing hydrogen or lower alkyl); R² represents halogen, lower alkyl, lower alkoxy, cycloalkyl or COOR⁶ (r⁶ representing hydrogen or lower alkyl); and 1 represents 0, 1, 2 or 3; provided that m represents an integer of 6 to 9 when A is methyl, that m represents an integer of 0, 1 to 6 when A is a group of general formula (2) and that X and Y represent each CH₂ when m is 0.</p>			

(57) 要約

本発明は、優れた抗高脂血症薬、動脈硬化症の治療薬として有用な、新規なイミダゾール誘導体及びその製造方法を提供するものである。

更に詳しくは、一般式〔I〕



〔式中、R¹ は水素原子または低級アルキル基を表し、n は0または1を表し、XはN-r¹ (r¹ は水素原子または低級アルキル基を表す)、O、S、SO、SO₂、CH₂、CH(CH₃)、CONHまたはC(r²)=NO(r² は水素原子または低級アルキル基を表す)を表し、mは0又は1から12の整数を表し、Aはメチル基または式 $-\text{Y}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}^2$ を表す。

〔式中、Yは、N-r³ (r³ は水素原子または低級アルキル基を表す)、N(r⁴)SO₂ (r⁴ は水素原子または低級アルキル基を表す)、O、S、SO、SO₂、CH₂、CH(CH₃)、CONHまたはC(r⁵)=NO(r⁵ は水素原子または低級アルキル基を表す)を表し、R² はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シクロアルキル基又はCOOr⁶ (r⁶ は水素原子または低級アルキル基を表す)を表し、lは0、1、2又は3を表す〕

但し、Aがメチル基の場合は、mは6から9の整数を表し、

Aが式 $-\text{Y}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}^2$ の場合は、mは0又は1から6の整数を表し、

更にmが0の場合は、X及びYはCH₂を表す〕で表わされる化合物又はその薬学的に許容される塩及びその製造方法である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
AT	オーストリア	ES	スペイン	LR	リベリア	SD	スーダン
BB	バルバドス	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BE	ベルギー	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BF	ブルキナ・ファソ	GA	ガボーン	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BG	ブルガリア	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロバキア共和国
BJ	ベナン	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BR	ブラジル	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャド
CA	カナダ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CF	中央アフリカ共和国	IE	アイランド	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MW	マラウイ	TM	トルクメニスタン
CH	スイス	JP	日本	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	KR	韓国	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CN	中国	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	US	米国
CZ	チェコ共和国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	PL	ポーランド	VN	ベトナム
DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	PT	ポルトガル		
				RO	ルーマニア		

明 細 書

イミダゾール誘導体及びその製造方法

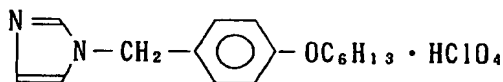
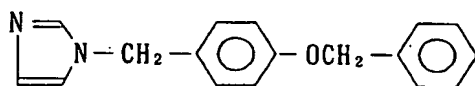
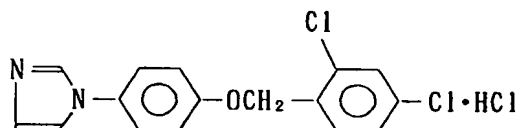
技術分野：

本発明は抗高脂血症薬、動脈硬化症の治療薬及び予防薬として有用な新規なイミダゾール誘導体及びその製造方法に関する。

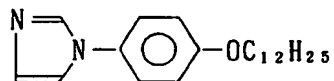
背景技術：

近年、動脈硬化等に影響を与えるコレステロール、中性脂肪をおさえる抗高脂血症薬が注目されており、代表的な薬剤としてプラバスタチン（Pravastatin）、シンバスタチン（Simvastatin）等が知られている。

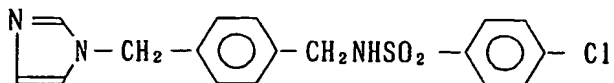
本発明に類似の化合物としては、特公昭60-18654号に下記の化合物が抗菌剤として記載されており、



また特開平2-197839号に下記の化合物が脱色防止剤として記載されており、



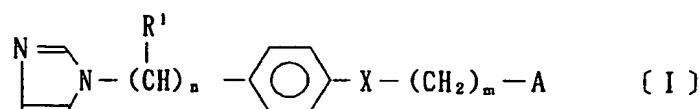
また特開平6-199791号に下記の化合物が抗アレルギー剤として記載されている。



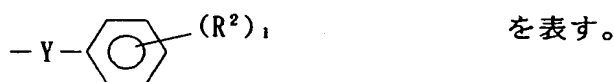
本発明は、優れた抗高脂血作用、動脈硬化症の治療および予防効果を有し、かつ、安全で副作用のない新規なイミダゾール誘導体及びその工業的に有利な製造方法を提供するものである。

発明の開示：

本発明は、一般式〔1〕で表される化合物又はその薬学的に許容される塩及びその製造方法に関する。



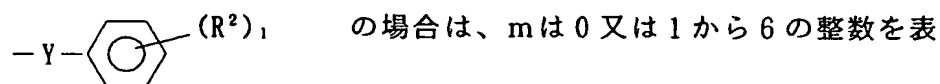
{式中、 R^1 は水素原子または低級アルキル基を表し、 n は0または1を表し、 X は $\text{N}-\text{r}^1$ (r^1 は水素原子または低級アルキル基を表す)、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 CH_2 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 CONH または $\text{C}(\text{r}^2)=\text{NO}$ (r^2 は水素原子または低級アルキル基を表す)を表し、 m は0又は1から12の整数を表し、 A はメチル基または式



{式中、 Y は、 $\text{N}-\text{r}^3$ (r^3 は水素原子または低級アルキル基を表す)、 $\text{N}(\text{r}^4)\text{SO}_2$ (r^4 は水素原子または低級アルキル基を表す)、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 CH_2 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 CONH または $\text{C}(\text{r}^5)=\text{NO}$ (r^5 は水素原子または低級アルキル基を表す)を表し、 R^2 はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シクロアルキル基又は COOR^6 (r^6 は水素原子または低級アルキル基を表す)を表し、1は0、1、2又は3を表す。}

但し、 A がメチル基の場合は、 m は6から9の整数を表し、

A が式



し、更に m が0の場合は、 X 及び Y は CH_2 を表す)

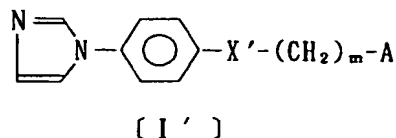
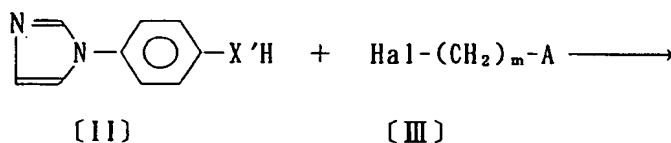
本発明の薬学的に許容される塩としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸およびリン酸等の無機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、乳酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、サリチル酸、ニコチン酸およびヘプタグルコン酸などの有機酸が挙げられる。

本発明において、 R^1 、 R^2 、 r^1 、 r^2 、 r^3 、 r^4 、 r^5 および r^6 の低級アルキル基とは、直鎖又は分枝の炭素数1から6のアルキル基、好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基および*t*-ブチル基であり、 R^2 のハロゲン原子とはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素であり、低級アルコキシ基とは、直鎖又は分枝の炭素数1から6のアルコキシ基、好ましくはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*t*-ブトキシ基および*sec*-ブトキシ基である。また R^2 のシクロアルキル基は炭素数3から7である。

本発明化合物は以下の製造方法で製造することができる。

〔1〕 n が0である化合物を製造する場合；

(1) X が $N-r^1$ 、 O 、 S 又は $C(r^2)=NO$ の場合：

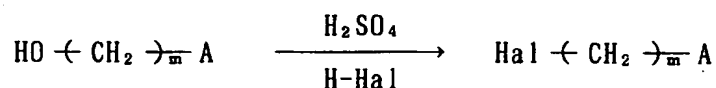
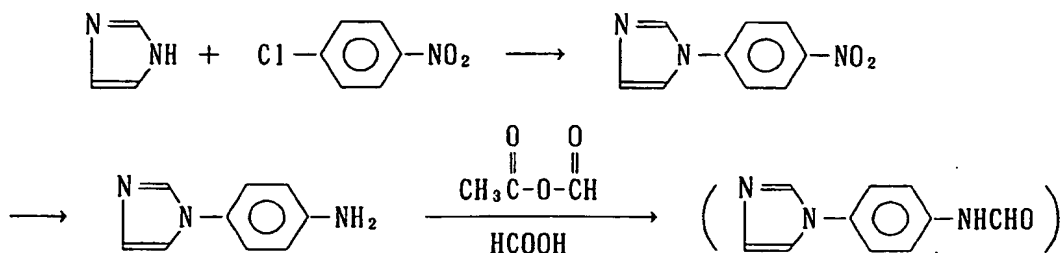


(式中、 X' は $N-r^1$ 、 O 、 S または $C(r^2)=NO$ を、 Hal はハロゲン原子をそれぞれ表す。)

反応は、DMF、THF、HMPA等の不活性溶媒中、水素化ナトリウム、ナトリウムエトキシド、カリウム *t*-ブトキシド等の塩基の存在下、 -20°C から用いる溶媒の沸点まで、好ましくは室温から 50°C 付近の温度範囲で30分から数10時間かけて行なわれる。

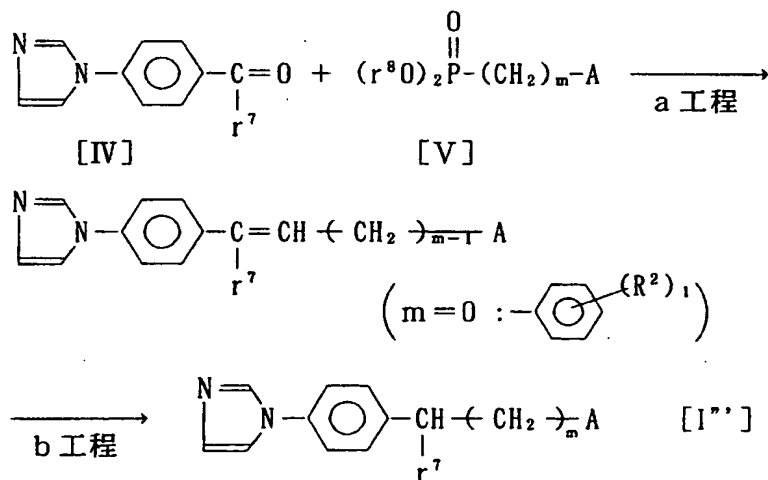
なお、 X が $N-r^1$ で、 r^1 が水素原子の場合には、副反応を防ぐため、水素原子の1つをホルミル基等で保護して反応させる方法が好ましく採用される。

化合物〔II〕あるいは化合物〔III〕で表わされる化合物は、例えば、下記反応式に従って製造することができる。



また、XがSO又はSO₂である化合物の場合は、対応するチオエーテル化合物を過酸化水素、過酢酸、m-クロロ過安息香酸などの適当な酸化剤による酸化することにより製造することができる。

(2) Xが CH_2 又は $\text{CH}(\text{CH}_3)$ の場合:



(式中、 r^7 は水素原子又はメチル基を表し、 r^8 は低級アルキル基を表す。)

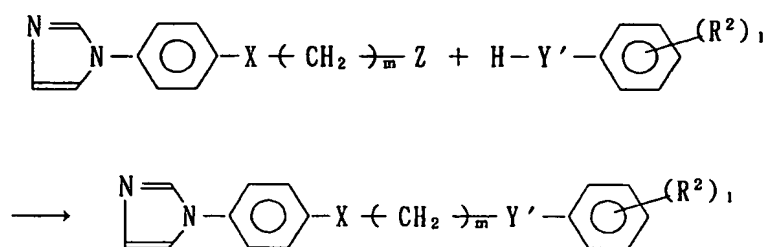
a 工程の反応は通常のウィティヒーホーナー反応の反応条件で行われる。即ち反応は、THF、DME等の不活性溶媒中、水素化ナトリウム、カリウム、t-

プトキシド、炭酸カリウム等の塩基の存在下、好ましくは窒素等の不活性ガス雰囲気下、 -20°C から 50°C 、好ましくは -5°C から室温付近の温度で30分から数10時間かけて行われる。

反応終了後は通常の後処理を行うことにより、中間体を単離し、次のb工程の還元反応を行なわせしめる。すなわち、パラジウム等の触媒を用い、通常の接触還元を行なうことにより、目的物を得ることができる。

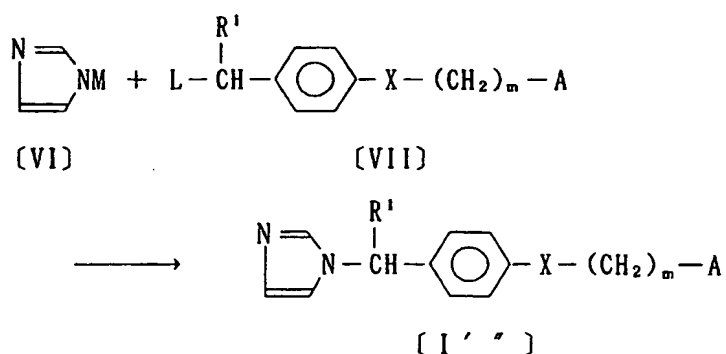
(3) Aが $\text{Y}'-\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $(\text{R}^2)_1$ である化合物の場合：

この場合、下記反応式に従っても本発明化合物を得ることができる。



(式中、Zはハロゲン原子、 CH_3 、 SO_2O 、 $p\text{-Me-Ph-SO}_2\text{O}$ 等の脱離基を、 Y' は NH 、 O 又は S をそれぞれ表す。)

〔2〕nが1である化合物を製造する場合；



(式中、 R^1 、 X 、 m 及び A は前記と同じ意味を表し、 M は水素原子又はアルカリ金属を表し、 L は脱離基を表す。)

好ましい脱離基 L としては、塩素、臭素などのハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、 p -トルエンスルホニルオキシ基等のスルホニルオキシ基およびヒ

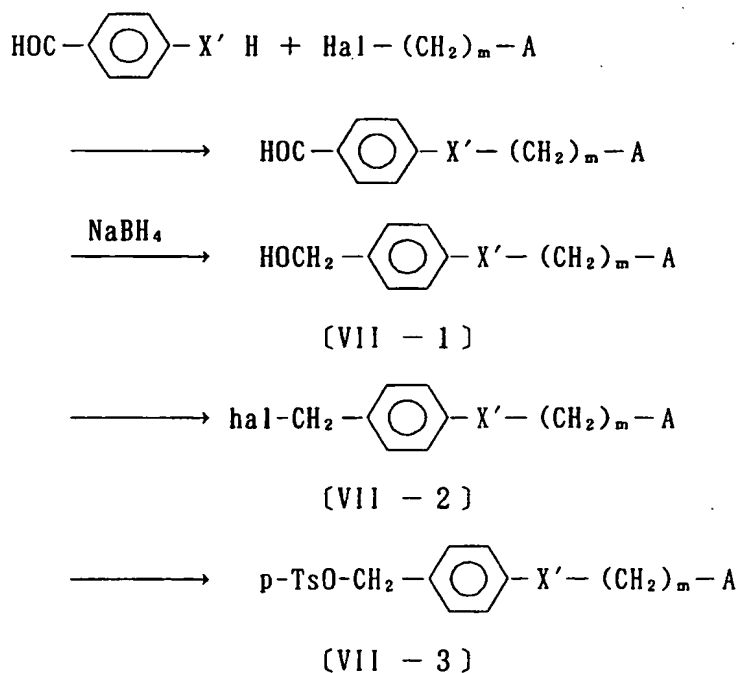
ドロキシ基などが挙げられる。

イミダゾール〔VI〕と一般式〔VII〕で表される化合物の反応は、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、エタノールなどのアルコール類、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等のアミド類などの有機溶媒又は水中で、0℃から用いる溶媒の沸点まで、好ましくは室温から用いる溶媒の沸点まで、又は溶媒なしに80℃から200℃、好ましくは100℃から180℃の温度で、p-トルエンスルホン酸、銅粉、沃素化アルカリのような触媒の存在下又は非存在下に行われる。

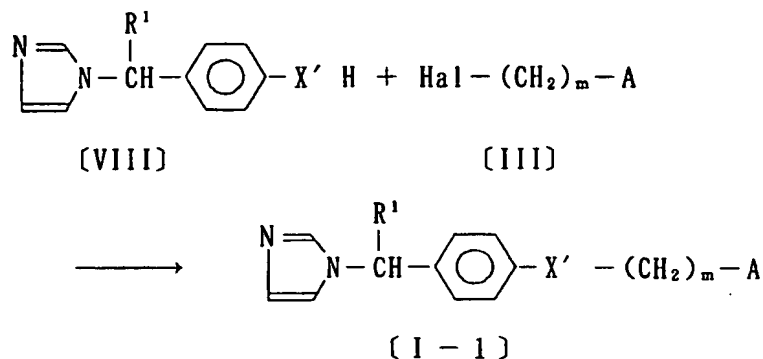
イミダゾールは、遊離状態又はイミダゾールと水素化アルカリ、アルカリアミド、アルカリアルコール、水酸化アルカリ等から得ることができるアルカリ塩の形で使用することができる。

又は、遊離状態のイミダゾールと一般式〔VII〕で表される化合物を、前記溶媒中、炭酸アルカリのような塩基存在下、0℃から用いる溶媒の沸点まで、好ましくは室温から用いる溶媒の沸点で反応させる。

一般式〔VII〕で表される化合物は、例えば下記反応に従って製造することができる。



(式中、 X' は $N-r^1$ 、 O 、 S 又は $C(r^2)=NO$ を、 Hal 及び hal はハロゲン原子を表す。また、 r^1 、 r^2 は、水素原子または低級アルキル基を表す。)

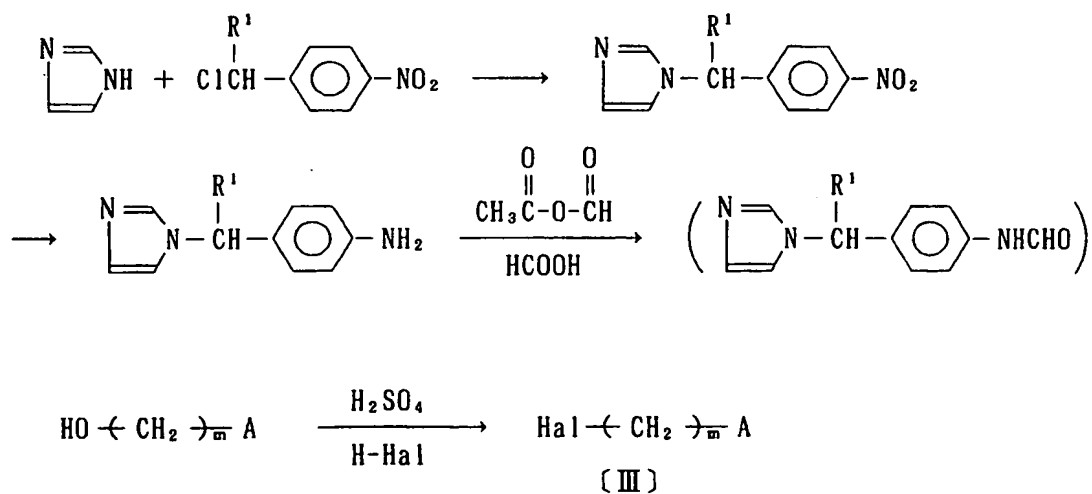


(式中、 X' は $N-r^1$ 、 O 、 S 又は $C(r^2)=NO$ を、 Hal はハロゲン原子を表す。 r^1 、 r^2 は、前記と同様である。)

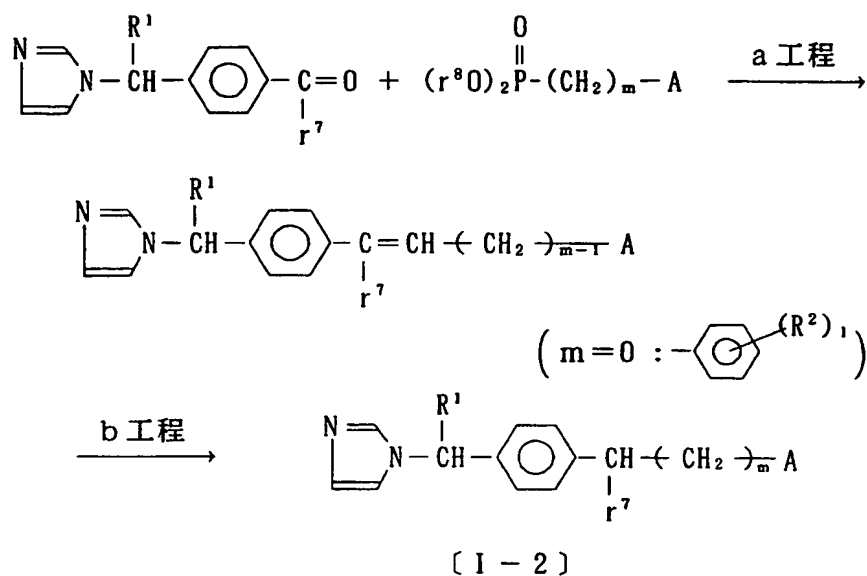
反応は、DMF等の不活性有機溶媒中、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、 -20°C から用いる溶媒の沸点まで、好ましくは室温から穏やかな加熱条件下で30分から数10時間かけて行なわれる。

X が $N-r^1$ で r^1 が水素原子の場合、水素原子を保護しなくとも反応は進行するが副反応を防ぐため、水素原子の1つをホルミル基等で保護して反応させた後、脱保護させた方が好ましい。

一般式[VIII]あるいは一般式[III]で表される化合物は、例えば下記反応式に従って製造することができる。



また、XがSO又はSO₂の化合物は、対応するチオエーテル化合物を酸化することにより製造することができる。



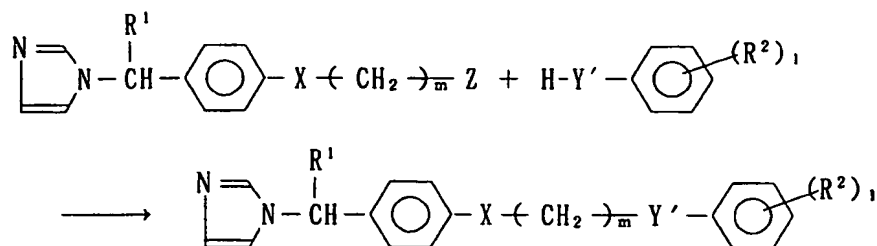
(式中、r⁷は水素原子またはメチル基を表し、r⁸は低級アルキル基を表す。)

上記a工程の反応は、通常のウィティヒーホーナー反応の反応条件、即ち、THF等の有機溶媒中、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、好ましくは窒素等の不活性ガス雰囲気下に、-20℃から50℃、好ましくは-5℃から室温付近の温度で30分から数10時間行なわれる。

反応終了後は通常の後処理を行うことにより、中間体を単離し、次のb工程の還元、反応を行なわせる。

反応はパラジウム等を用い、通常の接触還元を行なうことにより、目的物を得ることができる。

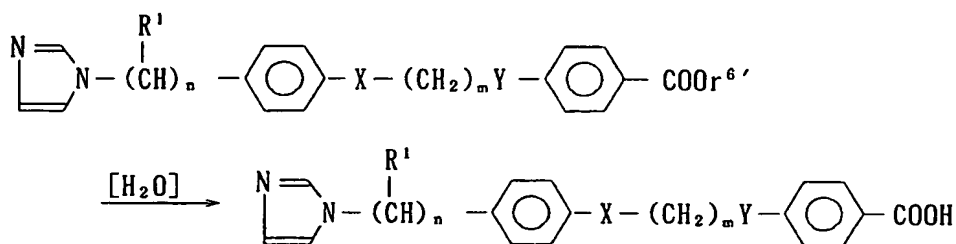
AがY'-C₆H₅₋₁(R²)₁の場合は、下記反応式に従っても本発明化合物を得ることができる。



〔 I - 3 〕

(式中、Zはハロゲン原子、CH₃ SO₂ O等の脱離基を、Y'はNH、O又はSを表す。)

またR²がCOOHである化合物は下記反応式に従って製造することができる。



(式中、r^{6'}は低級アルキル基を表す。)

上記いずれの方法で反応した場合も、反応終了後は通常の後処理を行なうことにより目的物を得ることができる。

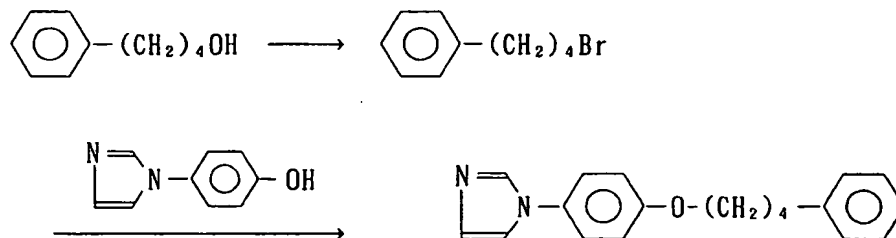
本発明化合物の構造はIR、NMR、MASS等から決定した。

発明を実施するための最良の形態：

次に実施例を挙げ本発明を更に詳細に説明する。

実施例 1

1 - [4 - (4 - フェニルブトキシ) フェニル] イミダゾールの製造



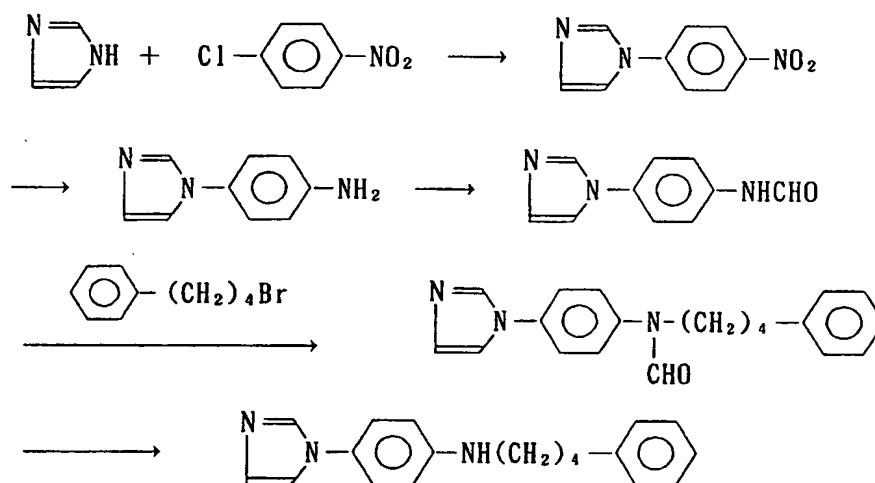
4 - フェニル - 1 - ブタノール 1. 0 g に、濃硫酸 0. 33 g および 47 % 臭

化水素酸水 1.7 g を加え、140～150℃で5時間加熱攪拌した。反応液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して4-フェニル-1-ブロモブタン 1.25 g を得た。

4-(イミダゾール-1-イル)フェノール 0.5 g を DMF 20 ml に溶解し、60% NaH 0.14 g を氷冷下に加え、室温で1時間攪拌したのち、先に得られた1-フェニル-4-ブロムブタン 0.73 g を氷冷下に滴下した。滴下終了後、室温で2時間、さらに50～60℃で一晩攪拌した。反応液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製して、目的物 0.8 g を得た。〔m. p. 55～56℃〕

実施例 2

1-[4-(4-フェニルブチルアミノ)フェニル]イミダゾールの製造



イミダゾール 9.5 g を DMF 100 ml に溶解し、60% NaH 6.1 g を氷冷下に加え、30分攪拌後、室温で1時間さらに攪拌した。次いで、4-クロロニトロベンゼンを 20.0 g 加え、80～85℃で2時間攪拌した。反応液を氷水にあけ、析出する結晶を濾過して乾燥し、22.5 g の4-(イミダゾール-1-イル)ニトロベンゼンを得た。

4-(イミダゾール-1-イル)ニトロベンゼン 10.0 g を酢酸 80 ml に

溶解し、無水塩化スズ(II) 35.1 gを加えて90～95℃で3時間攪拌した。反応液を冷却し、溶媒を減圧留去したのち、10%NaOH水溶液でpHを9～11に調整し、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、7.2 gの4-(イミダゾール-1-イル)アニリンを得た。

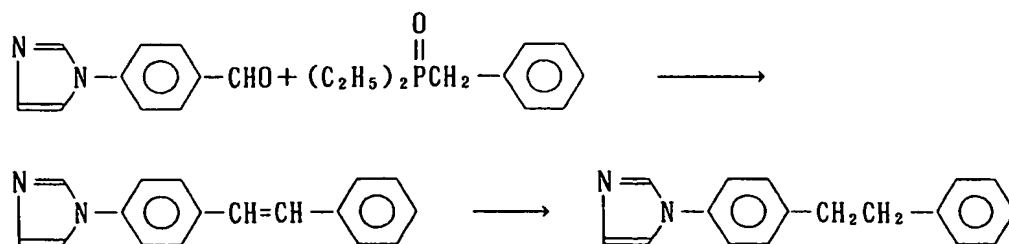
4-(イミダゾール-1-イル)アニリン2.95 gをギ酸30 mlに溶解し、氷冷下に酢酸-ギ酸の無水物4.9 gを滴下し、0～5℃で1時間、さらに室温で1時間攪拌した。低沸点物を減圧留去し、10%NaOH水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去して得られた残差をエーテル-ヘキサンで洗浄し、N-ホルミル-4-(イミダゾール-1-イル)アニリンを2.5 g得た。

N-ホルミル-4-(イミダゾール-1-イル)アニリン0.4 gをDMF 20 mlに溶解し、60%NaH 0.1 gを氷冷下に加え、室温で1時間攪拌した。さらに、1-フェニル-4-ブロムエタン0.5 gを氷冷下に滴下して、室温で1時間、さらに50～60℃で一夜攪拌した。反応液を氷水にあげ、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して残渣0.66 gを得た。

この残渣をエタノール30 mlに溶解し、10%-NaOH水溶液30 mlを加えて30分間加熱還流した。反応液を冷却、溶媒を低減圧留去後、水を加えて、酢酸エーテルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製して目的物0.3 gを得た。 $(n_D^{24.0} 1.600)$

実施例 3

1-[4-(2-フェネチル)フェニル]イミダゾールの製造



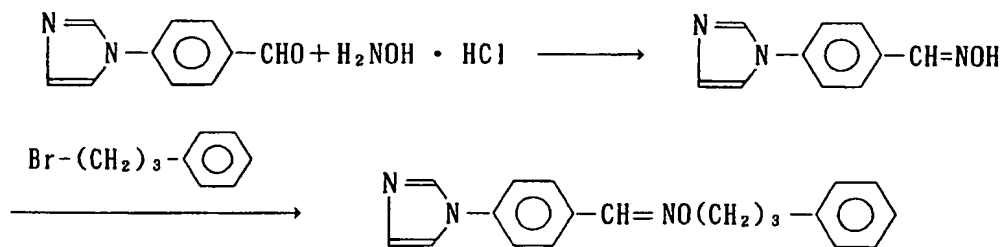
ジエチルベンジルホスホネート 1.0 g を N_2 気流下、乾燥 THF 50 ml に溶解し、この溶液中に 60% NaH 0.21 g を氷冷下に加え、室温で 2 時間攪拌した。全容を氷冷後、4-(イミダゾール-1-イル)ベンズアルデヒド 0.75 g を加え、室温で 48 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)で精製して 4-(イミダゾール-1-イル)スティルベン 0.5 g を得た。

4-(イミダゾール-1-イル)スティルベン 0.5 g をエタノール 30 ml に溶解させ、5%パラジウム-カーボン 0.2 g を加え、水素ガスを充填して、室温-常圧下、16 時間攪拌した。

反応液をろ過し、ろ液を濃縮して得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、水洗した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をヘキサンで洗浄し、目的物 0.22 g (m. p. 85-86°C) を得た。

実施例 4

1-[4-(3-フェニルプロピルオキシイミノメチル)フェニル]イミダゾールの製造



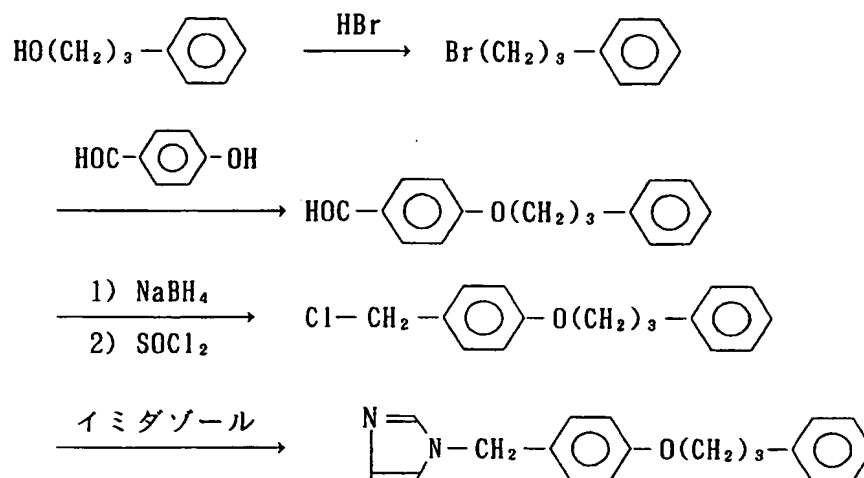
4-(1-イミダゾリル)-ベンズアルデヒド 1.5 g を 50 ml のエタノールに溶解させ、この溶液中にヒドロキシルアミン塩酸塩 1.27 g および 1.0 g の炭酸ナトリウム 1.0 g の水溶液を加え、1 時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を減圧留去し酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮してオキシム 1.0 g の結晶を得た。

このオキシム 0.6 g を DMF 20 ml に溶かし、60% NaH 0.14 g を 0°C で加え、室温で 2 時間攪拌した。ここへフェニルプロピルブロマイド 0.

6.1 g を冷却しながら加え、室温で 3 時間反応させた。反応液を氷水中にかけ、酢酸エチルで抽出し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製して 0.41 g の結晶 (m. p. 62–63 °C) を得た。

実施例 5

1 – [4 – (3 – フェニルプロピルオキシ) ベンジル] イミダゾールの製造



3 – フェニル – 1 – プロパノール 3.2 g に、濃硫酸 1.2 g および 47 % 臭化水素酸水 6.08 g を加え、140 ~ 150 °C で 5 時間加熱した後、反応混合物を氷水中にかけ、酢酸エチル抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、4.3 g の 3 – フェニル – 1 – プロモプロパンを得た。

4 – ヒドロキシベンズアルデヒド 2.77 g を DMF 30 ml に溶解し、氷冷下に 60 % NaH 0.95 g を加え、室温まで昇温して 1 時間攪拌した。更に、氷冷後、3 – フェニル – 1 – プロモプロパン 4.3 g を滴下して、室温で 1 時間、さらに 50 ~ 60 °C で一晩攪拌した。反応液を氷水にかけ、酢酸エチル抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル 4 : 1) にて精製し、4 – (3 – フェニルプロピルオキシ) ベンズアルデヒド 4.9 g を得た。

4 – (3 – フェニルプロピルオキシ) ベンズアルデヒド 4.9 g をエタノール 30 ml に溶解して、水素化ほう素ナトリウム 0.39 g を加えたのち、室温で

1時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下留去し、残留物を酢酸エチル-希塩酸に溶解した。酢酸エチル層を希塩酸、希アルカリ水および水で洗浄したのち、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、4-(3-フェニルプロピルオキシ)ベンジルアルコール4.1gを得た。

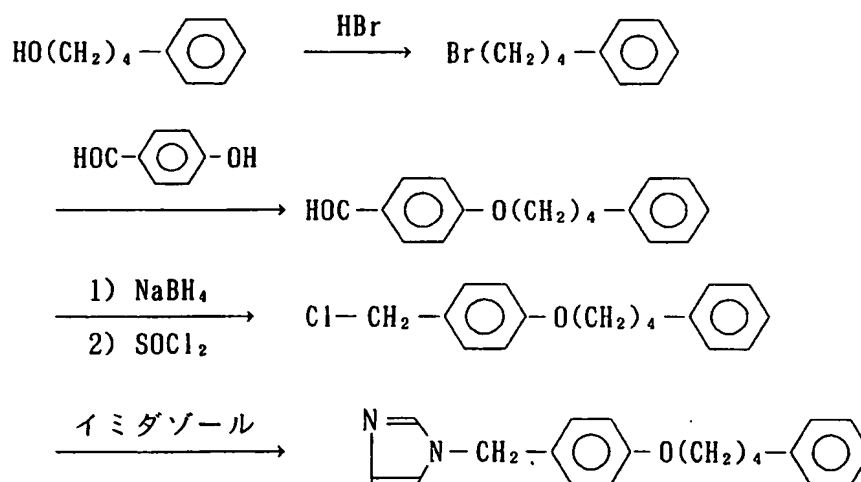
4-(3-フェニルプロピルオキシ)ベンジルアルコール3.0gをクロロホルム30mlに溶解し、塩化チオニル1.77gを滴下して室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水にあげ、クロロホルム抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して、4-(3-フェニルプロピルオキシ)ベンジルクロリド3.2gを得た。

イミダゾール0.43gをアセトニトリル50mlに溶解し、炭酸カリウム0.95gを加え、得られた4-(3-フェニルプロピルオキシ)ベンジルクロリド1.5gを滴下して、加熱還流下に一晚攪拌した。

反応液を室温まで冷却後、溶媒を減圧下留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)にて精製し、最終目的物0.85gを得た。[m. p. 79-82℃]

実施例 6

1-[4-(4-フェニルブチルオキシ)ベンジル]イミダゾールの製造



4-フェニル-1-ブタノール3.2gに、濃硫酸1.0gおよび47%臭化

水素酸水 5.5 g を加え、140～150℃で5時間加熱攪拌した。反応終了後、氷水にあげ、酢酸エチル抽出して有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、4-フェニル-1-ブロモブタン 2.7 g を得た。

4-ヒドロキシベンズアルデヒド 1.73 g の DMF 30 ml 溶液に、氷冷下、60% NaH を 0.57 g 加え、室温まで昇温して1時間攪拌した。さらに、氷冷後、4-フェニル-1-ブロモブタンを 2.7 g 滴下して、室温で1時間、50～60℃で一晩攪拌した。反応液を氷水にあげ、酢酸エチル抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して4-(4-フェニルブチルオキシ)ベンズアルデヒド 3.5 g を得た。

得られた4-(4-フェニルブチルオキシ)ベンズアルデヒド 3.5 g をエタノール 30 ml に溶解し、水素化ほう素ナトリウムを 0.26 g 加え、室温で1時間攪拌した。

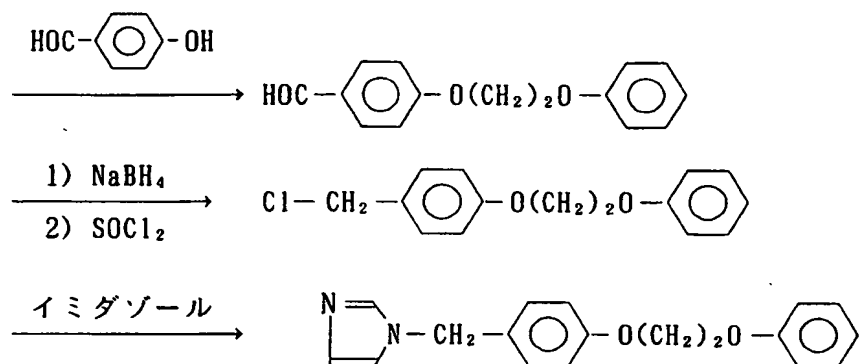
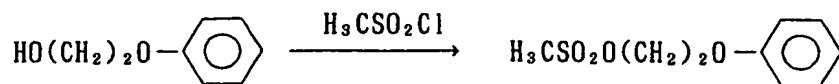
反応終了後、溶媒を減圧留去、残留物を酢酸エチル-希塩酸に溶解した。酢酸エチル層を希塩酸、希アルカリ水および水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、4-(4-フェニルブチルオキシ)ベンジルアルコール 2.9 g を得た。

4-(4-フェニルブチルオキシ)ベンジルアルコール 2.9 g をクロロホルム 30 ml に溶解し、塩化チオニル 1.6 g を滴下したのち室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水にあげ、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して4-(4-フェニルブチルオキシ)ベンジルクロリド 3.2 g を得た。

イミダゾール 0.87 g をアセトニトリル 50 ml に溶解し、炭酸カリウム 1.93 g を加え、得られた4-(4-フェニルブチルオキシ)ベンジルクロリド 3.2 g を滴下した後、加熱還流下一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去して残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）にて精製して、最終目的物 1.95 g を得た。〔m. p. 60-62℃〕

実施例 7

1 - [4 - (2 - フェノキシエチルオキシ) ベンジル] イミダゾールの製造



2 - フェノキシエタノール 3.0 g を塩化メチレン 30 ml に溶解し、氷冷下にトリエチルアミン 3.3 g を加えたのち、メタンスルホニルクロリド 3.0 g を滴下して、0℃で1時間、室温で2時間攪拌した。反応液に塩化メチレンを追加して全容を水洗し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、2 - フェノキシエチル - メタンスルホネート 4.4 g を得た。

4 - ヒドロキシベンズアルデヒド 1.19 g を DMF 30 ml に溶解し、氷冷下、60% NaH を 0.41 g 加えて室温まで昇温して1時間攪拌した。さらに、氷冷後、2 - フェノキシエチル - メタンスルホネート 2.0 g を加えて、室温で1時間、50～60℃で一晩攪拌した。反応液を氷水にあげ、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をエーテル - ヘキサン混合液で洗浄して、4 - (2 - フェノキシエチルオキシ) ベンズアルデヒド 1.45 g を得た。

得られた 4 - (2 - フェノキシエチルオキシ) ベンズアルデヒド 1.45 g をエタノール 30 ml に溶解し、水素化ほう素ナトリウム 0.11 g を加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチル - 希塩

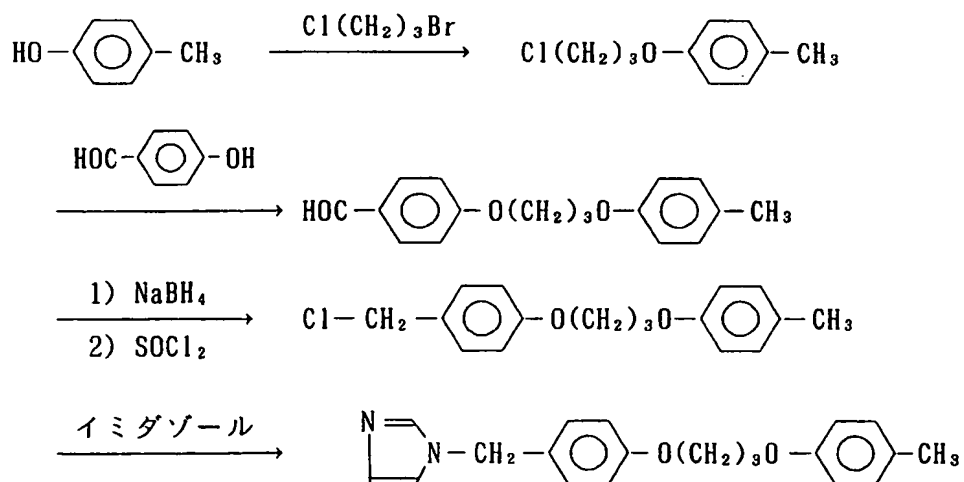
酸に溶解した。有機層を希塩酸、希アルカリ水、次いで水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して4-(2-フェノキシエチルオキシ)ベンジルアルコール1.1gを得た。

この4-(2-フェノキシエチルオキシ)ベンジルアルコール1.1gをクロロホルム30mlに溶解し、塩化チオニル0.64gを滴下して室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水にあけ、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、4-(2-フェノキシエチルオキシ)ベンジルクロリド1.0gを得た。

イミダゾール0.27gのアセトニトリル50ml溶液に炭酸カリウム0.58gを加え、4-(2-フェノキシエチルオキシ)ベンジルクロリド1.0gを滴下した後、加熱還流下、一晚攪拌した。反応液を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)にて精製し、最終目的物0.6gを得た。[m. p. 159-160℃]

実施例 8

1-{4-[3-(4-トリルオキシ)プロピルオキシ]ベンジル}イミダゾールの製造



p-クレゾール3.0gと3-ブロモ-1-クロロプロパン4.0gとを水2

0 ml 中、1 時間加熱還流した後、水酸化ナトリウム 1.2 g を水 20 ml に溶解した水溶液を滴下した。さらに、2 時間加熱還流した後、反応液を氷水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を希アルカリ水、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、3-(4-トリルオキシ)-1-クロロプロパン 3.6 g を得た。

4-ヒドロキシベンズアルデヒド 1.45 g の DMF 30 ml 溶液に、水冷下、60% NaH を 0.48 g 加えて室温まで昇温後 1 時間攪拌した。さらに、水冷後、1-(4-トリルオキシ)-3-クロロプロパン 2.0 g を滴下した後、室温で 1 時間、50~60℃で一晩攪拌した。

反応終了後、反応液を氷水にあげ、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して 4-[3-(4-トリルオキシ)-プロピルオキシ]-ベンズアルデヒド 3.0 g を得た。

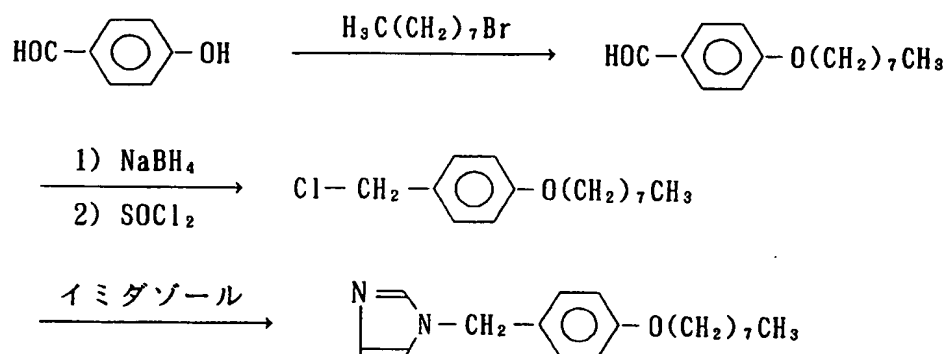
3.0 g の 4-[3-(4-トリルオキシ)プロピルオキシ]ベンズアルデヒドをエタノール 30 ml に溶解し、水素化ほう素ナトリウム 0.21 g を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去、残留物を酢酸エチル-希塩酸に溶解し、酢酸エチル層を希塩酸、希アルカリ水および水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して 4-[3-(4-トリルオキシ)プロピルオキシ]ベンジルアルコール 1.67 g を得た。

4-[3-(4-トリルオキシ)プロピルオキシ]ベンジルアルコール 1.67 g をクロロホルム 30 ml に溶解し、塩化チオニル 0.88 g を滴下して、室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷水にあげ、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して 4-[3-(4-トリルオキシ)プロピルオキシ]ベンジルクロリド 1.9 g を得た。

イミダゾール 0.49 g のアセトニトリル 50 ml 溶液に、炭酸カリウム 1.08 g を加え、4-[3-(4-トリルオキシ)プロピルオキシ]ベンジルクロリド 1.9 g を滴下した後、加熱還流下、一晩攪拌した。反応終了後、反応液を室温まで冷却し、溶媒を減圧留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)にて精製し、1.3 g の目的物を得た。(m.p. 107-109℃)

実施例 9

1 - [(4-オクチルオキシ)ベンジル]イミダゾールの製造



4-ヒドロキシベンズアルデヒド 2.0 g を DMF 20 ml に溶解し、氷冷下に 60% NaH を 0.66 g 加え、室温まで昇温して 1 時間攪拌した。さらに、氷冷後、n-オクチルブロミド 2.9 g を滴下して、室温で 1 時間、50~60℃で一晩攪拌した。

反応液を氷水にあげ、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して 4-オクチルオキシベンズアルデヒド 3.55 g を得た。

4-オクチルオキシベンズアルデヒド 3.55 g をエタノール 50 ml に溶解し、水素化ほう素ナトリウム 0.29 g を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチル-希塩酸に溶解した。酢酸エチル層を希塩酸、希アルカリ水、水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、4-オクチルオキシベンジルアルコール 2.5 g を得た。

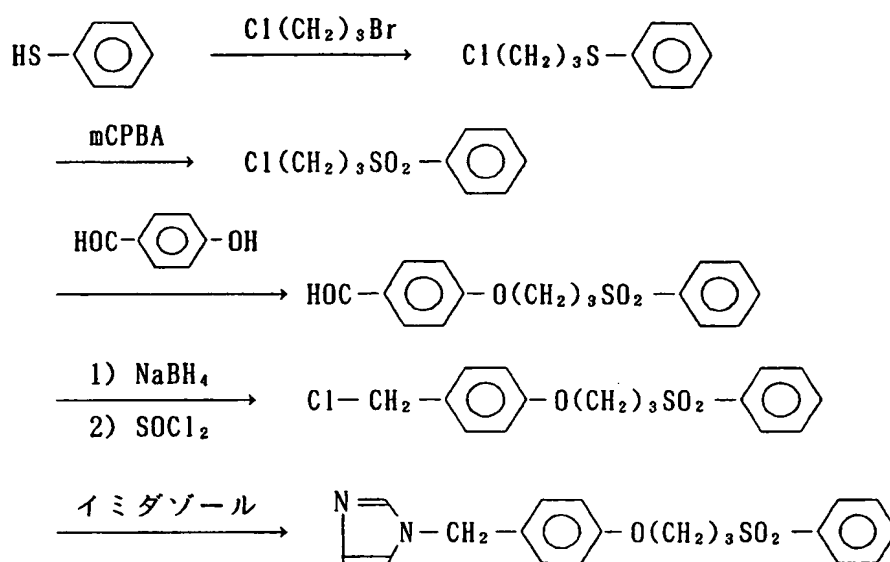
4-オクチルオキシベンジルアルコール 2.5 g をクロロホルム 20 ml に溶解し、塩化チオニル 1.48 g を滴下して室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷水にあげ、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して 4-オクチルオキシベンジルクロリド 2.2 g を得た。

イミダゾール 0.58 g のアセトニトリル 50 ml 溶液に炭酸カリウム 1.35 g を加え、4-オクチルオキシベンジルクロリド 2.2 g を滴下して、一夜加

熱還流した。反応液を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）にて精製して、目的物 0.9 g を得た。〔 $n_D^{23.4}$ 1.5162〕

実施例 10

1-〔4-（3-ベンゼンスルホニルプロピルオキシ）ベンジル〕イミダゾールの製造



チオフェノール 6.0 g と 3-ブロモ-1-クロロプロパン 7.8 g を水 40 ml 中で 1 時間加熱還流した後、水酸化ナトリウム 2.4 g の水 40 ml 溶液を滴下した。さらに、2 時間加熱還流したのち、反応液を氷水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を希アルカリ水、飽和食塩水で洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥して、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン）にて精製して 1-クロロ-3-フェニルチオプロパン 6.5 g を得た。

得られた 1-クロロ-3-フェニルチオプロパン 1.15 g をクロロホルム 30 ml に溶解し、氷冷下、m-クロロ過安息香酸 1.2 g を加え、室温まで昇温して 1 時間攪拌し、さらに m-クロロ過安息香酸 1.2 g を加えて 2 時間攪拌し

た。反応終了後、氷水にあげ、クロロホルム抽出し、有機層を水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して1.5 gの1-クロロ-3-ベンゼンスルホニルプロパンを得た。

4-ヒドロキシベンズアルデヒド0.72 gをDMF 30 mlに溶解し、氷冷下、60% NaHを0.3 g加え、室温まで昇温して1時間攪拌した。さらに、氷冷下、1-クロロ-3-ベンゼンスルホニルプロパン1.5 gを滴下し、室温で1時間、50~60℃で一晩攪拌した。

反応終了後、反応液を氷水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して4-(3-ベンゼンスルホニルプロピルオキシ)ベンズアルデヒド1.8 gを得た。

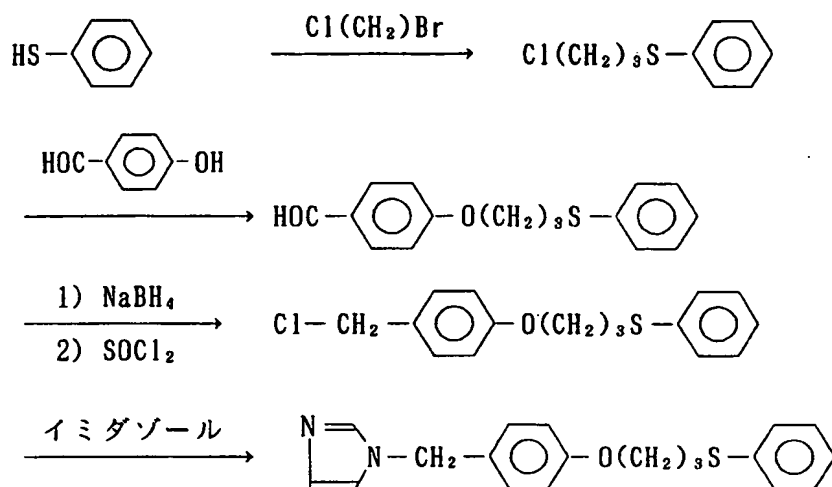
4-(3-ベンゼンスルホニルプロピルオキシ)ベンズアルデヒド1.8 gをエタノール30 mlに溶解し、水素化ほう素ナトリウム0.11 gを加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチル-希塩酸に溶解し、酢酸エチル層を希塩酸、水酸化ナトリウム水溶液および水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して4-(3-ベンゼンスルホニルプロピルオキシ)ベンジルアルコール1.5 gを得た。

4-(3-ベンゼンスルホニルプロピルオキシ)ベンジルアルコール1.5 gをクロロホルム30 mlに溶解し、塩化チオニル0.7 gを滴下して、室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水にあげ、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して4-(3-ベンゼンスルホニルプロピルオキシ)ベンジルクロリド1.6 gを得た。

イミダゾール0.37 gのアセトニトリル50 ml溶液に、炭酸カリウム0.82 gを加え、4-(3-ベンゼンスルホニルプロピルオキシ)ベンジルクロリド1.6 gを加えた後、一夜加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、低沸物を減圧留去し、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)にて精製して0.6 gの目的物を得た。[m. p. 50-52℃]

実施例 11

1-〔4-（3-フェニルチオプロピルオキシ）ベンジル〕イミダゾールの製造



チオフェノール 6.0 g と 3-ブromo-1-クロロプロパン 7.8 g を水 40 ml 中 1 時間加熱還流した後、水酸化ナトリウム 2.4 g の水 40 ml 溶液を滴下した。さらに、2 時間加熱還流した後、反応液を氷水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を希アルカリ水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン）にて精製して 1-クロロ-3-フェニルチオプロパン 6.5 g を得た。

4-ヒドロキシベンズアルデヒド 0.69 g を DMF 30 ml に溶解し、氷冷下、60% NaOH 2.4 g を加え、室温まで昇温して 1 時間攪拌した。さらに、氷冷下、1-クロロ-3-フェニルチオプロパン 1.0 g を滴下して、室温で 1 時間、50～60℃で一晩攪拌した。反応終了後、反応液を氷水にあげ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して 4-（3-フェニルチオプロピルオキシ）-ベンズアルデヒド 1.2 g を得た。

4-（3-フェニルチオプロピルオキシ）ベンズアルデヒド 1.2 g をエタノール 30 ml に溶解し、水素化ほう素ナトリウム 0.08 g を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチル-希塩酸に溶

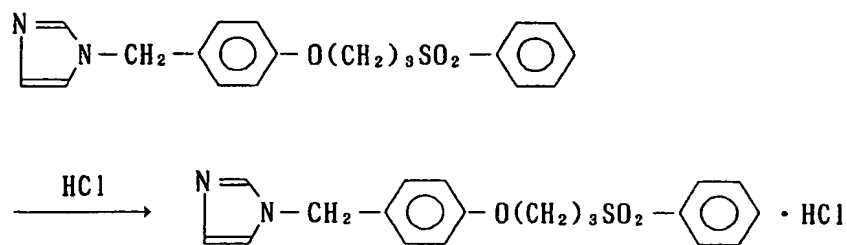
解した。酢酸エチル層を希塩酸、水酸化ナトリウム水溶液および水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して4-(3-フェニルチオプロピルオキシ)ベンジルアルコール0.65gを得た。

4-(3-フェニルチオプロピルオキシ)ベンジルアルコール0.65gをクロロホルム30mlに溶解し、塩化チオニル0.34gを滴下して室温で1時間攪拌した。反応液を氷水にあけ、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して4-(3-フェニルチオプロピルオキシ)ベンジルクロリド0.8gを得た。

イミダゾール0.2gのアセトニトリル50ml溶液に炭酸カリウム0.45gを加え、4-(3-フェニルチオプロピルオキシ)ベンジルクロリド0.8gを加え、一夜加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、溶媒を減圧留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)にて精製して0.45gの目的物を得た。[m. p. 60.5-62℃]

実施例 12

1-[4-(3-ベンゼンスルホニルプロピルオキシ)ベンジル]イミダゾール・ハイドロクロリドの製造



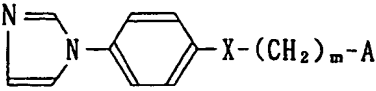
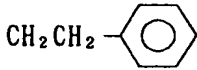
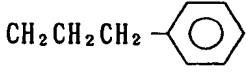
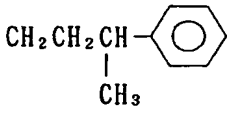
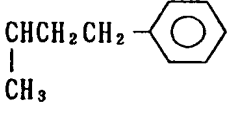
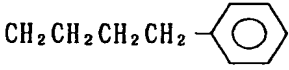
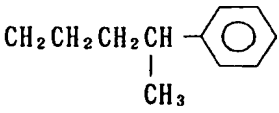
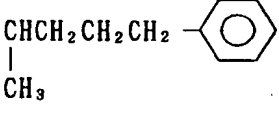
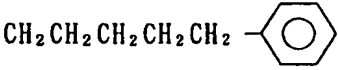
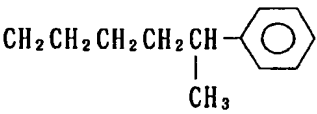
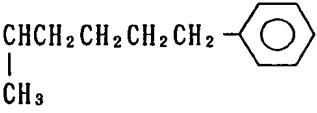
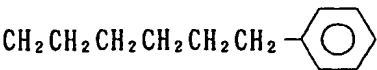
1-[4-(3-ベンゼンスルホニルプロピルオキシ)ベンジル]イミダゾール0.55gをエーテル-DMEの混合溶媒に溶解し、塩化水素ガスを5分吹き込んだ。析出してくる結晶を濾別して1-[4-(3-ベンゼンスルホニルプロピルオキシ)ベンジル]イミダゾールの塩酸塩0.49gを得た。

[m. p. 194-196℃]

上記実施例を含め、本発明化合物の代表例を第1表及び第2表に表す。

n = 0 :

第 1 表

	構 造 式	
		
化合物番号	X-(CH ₂) _m -A	物理恒数
1 - 1		[85-86]
1 - 2		
1 - 3		
1 - 4		
1 - 5		[n _D ^{24.0} 1.5833]
1 - 6		
1 - 7		
1 - 8		
1 - 9		
1 - 10		
1 - 11		

* 物理恒数は融点 (°C) または屈折率で示す (以下同じ)。

第 1 表 (つづき)

化合物番号	X-(CH ₂) _m -A	物理恒数
1-12	<chem>CCCCC(C)c1ccccc1</chem>	
1-13	<chem>CC(C)CCCCc1ccccc1</chem>	
1-14	<chem>C=NOCCCCc1ccccc1</chem>	[65-67]
1-15	<chem>C=NOCCCc1ccccc1</chem>	[62-63]
1-16	<chem>NCCCC1=CC=CC=C1</chem>	[n _D ^{23.0} 1.5998]
1-17	<chem>NCCCC1=CC=CC=C1</chem>	[87-89.5]
1-18	<chem>NCCCC1=CC=CC=C1</chem> ・HCl	[161-164]
1-19	<chem>NCC(C)Cc1ccccc1</chem>	[n _D ^{23.0} 1.6026]
1-20	<chem>NCCCCC1=CC=CC=C1</chem>	[n _D ^{24.0} 1.6160]
1-21	<chem>NCC(C)Cc1ccccc1</chem>	
1-22	<chem>NCCCCC1=CC=CC=C1</chem>	
1-23	<chem>NCC(C)Cc1ccccc1</chem>	
1-24	<chem>NCCCCC1=CC=CC=C1</chem>	[n _D ^{24.0} 1.6018]

第 1 表 (つづき)

化合物番号	X-(CH ₂) _m -A	物理恒数
1-25	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_6\text{H}_5$	
1-26	$\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	
1-27	$\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	[78-80]
1-28	$\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	
1-29	$\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	
1-30	$\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	
1-31	$\text{NHCH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$	
1-32	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$	[109-111]
1-33	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$	[92-93]
1-34	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{HCl}$	[113-115]
1-35	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$	[122-124]
1-36	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$	$[n_D^{27.6} 1.6055]$
1-37	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$	[109-111]

第 1 表 (つづき)

化合物番号	X-(CH ₂) _m -A	物理恒数[m. p.]
1-38	<chem>NHCH2CH2CH2S-c1ccccc1</chem>	[63-65]
1-39	<chem>NHCH2CH2CH2NH-c1ccccc1</chem>	[63.2-66.0]
1-40	<chem>CN(Cc1ccccc1)CO</chem>	
1-41	<chem>CN(CCCOc1ccccc1)CO</chem>	
1-42	<chem>CN(CCCCCOc1ccccc1)CO</chem>	
1-43	<chem>CN(CCCCCCOc1ccccc1)CO</chem>	
1-44	<chem>CN(CCCCCCOc1ccccc1)CO</chem>	
1-45	<chem>CN(CCCCCCOc1ccccc1)CO</chem>	
1-46	<chem>COCCc1ccccc1</chem>	[96-97]
1-47	<chem>COCCCc1ccccc1</chem>	[72-75]
1-48	<chem>CC(C)Cc1ccccc1CO</chem>	^{26.0} [n _D 1.5850]
1-49	<chem>COCCCc1ccccc1</chem>	[55-56]
1-50	<chem>CC(C)Cc1ccccc1CO</chem>	

第 1 表 (つづき)

化合物番号	X-(CH ₂) _m -A	物理恒数
1-51	<chem>OCH2CH2CH2CH2CH2-c1ccccc1</chem>	
1-52	<chem>OCH2CH2CH2CH2CH(CH3)-c1ccccc1</chem>	
1-53	<chem>OCH2CH2CH2CH2CH2CH2-c1ccccc1</chem>	[53-54]
1-54	<chem>OCH2CH2CH2CH2CH2CH(CH3)-c1ccccc1</chem>	
1-55	<chem>S(=O)(=O)(CH2)4-c1ccccc1</chem>	$[n_D^{28.0} 1.6094]$
1-56	<chem>OCH2CH2CH2-c1ccccc1.Cl</chem>	[157-158]
1-57	<chem>SCH2CH2CH2CH2-c1ccccc1</chem>	$[n_D^{24.0} 1.6459]$
1-58	<chem>OCH2O-c1ccccc1</chem>	
1-59	<chem>OCH2CH2O-c1ccccc1</chem>	[138-140]
1-60	<chem>OCH2CH2CH2O-c1ccccc1</chem>	[75-76]
1-61	<chem>OCH2CH2CH2CH2O-c1ccccc1</chem>	[92-94]
1-62	<chem>OCH2CH2CH2CH2CH2O-c1ccccc1</chem>	[39-41]
1-63	<chem>OCH2CH2CH2CH2CH2CH2O-c1ccccc1</chem>	[78-80]

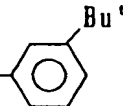
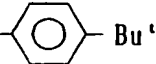
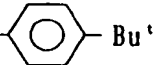
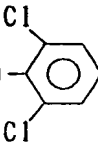

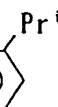

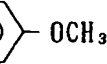
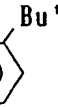

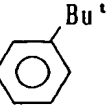
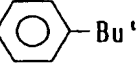
第 1 表 (つづき)

化合物番号	X-(CH ₂) _m -A	物理恒数
1-64	<chem>OCH2CH2CH2S-c1ccccc1</chem>	[62-64]
1-65	<chem>OCH2CH2CH2S-c1ccccc1.Cl</chem>	[138-140]
1-66	<chem>OCH2CH2CH2NH-c1ccccc1</chem>	[103-104]
1-67	<chem>OCH2CH2SO2-c1ccccc1</chem>	[138-139]
1-68	<chem>OCH2CH2CH2SO2-c1ccccc1</chem>	[136-139]
1-69	<chem>OCH2CH2CH2CH2SO2-c1ccccc1</chem>	[128-129]
1-70	<chem>OCH2CH2CH2CH2CH2CH2SO2-c1ccccc1</chem>	[105-106]
1-71	<chem>OCH2CH2CH2SO2-c1ccccc1.Cl</chem>	[194-196]
1-72	<chem>OCH2CH2CH2NHSO2-c1ccccc1</chem>	[135-137]
1-73	<chem>OCH2CH2CH2O-c1ccccc1.Cl</chem>	[123-126]
1-74	<chem>CH2CH2CH2O-c1ccccc1</chem>	
1-75	<chem>CC(C)CO-c1ccccc1</chem>	
1-76	<chem>CH2CH2CH2CH2O-c1ccccc1</chem>	
1-77	<chem>CC(C)CCO-c1ccccc1</chem>	
1-78	<chem>CH2CH2CH2CH2CH2O-c1ccccc1</chem>	

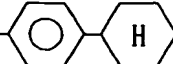
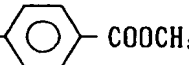
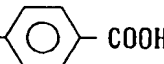
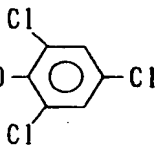
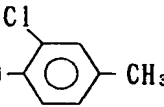
第 1 表 (つづき)

化合物番号	X-(CH ₂) _m -A	物理恒数
1-79	$\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$ CH ₃	
1-80	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$	
1-81	$\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$ CH ₃	
1-82	$\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	[88.5-90]
1-83	$\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	[95-97]
1-84	$\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Bu}^t$	[54-55]
1-85	$\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Bu}^t$	[72-74]
1-86	$\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	[82-84]
1-87	$\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	[145-148]
1-88	$\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	[119-121]
1-89	$\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Bu}^t$	[67-69]
1-90	$\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Bu}^t$	[アモルファス]

第 1 表 (つづき)

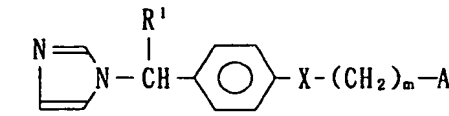
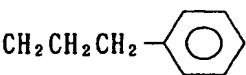
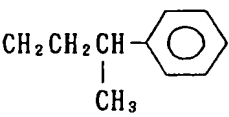
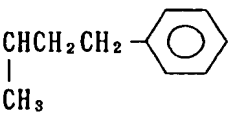
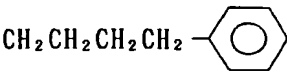
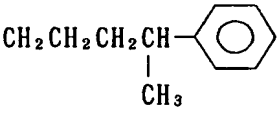
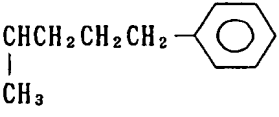
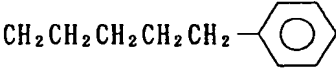
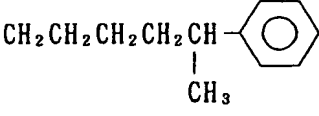
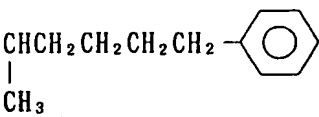
化合物番号	X-(CH ₂) _m -A	物理恒数
1-91	NH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	[106-108]
1-92	NH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	[79-81]
1-93	O-CH ₂ CH ₂ - 	[n _D ^{26.0} 1.5682]
1-94	O-CH ₂ CH ₂ O- 	[96-97]
1-95	O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	[87-89]
1-96	O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	[n _D ^{26.2} 1.5757]
1-97	O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	[78-80]
1-98	O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	[66-67]
1-99	O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	[43-44]
1-100	O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	[34-35]
1-101	O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	[95-97]
1-102	O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	[118-120]

第 1 表 (つづき)

化合物番号	X-(CH ₂) _m -A	物理恒数
1-103	NH-CH ₂ CH ₂ O- 	[129-131]
1-104	O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ - 	
1-105	O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ - 	
1-106	CH ₂ CH ₂ O- 	
1-107	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	
1-108	C ₈ H ₁₇	
1-109	C ₉ H ₁₉	
1-110	C ₁₀ H ₂₁	
1-111	C ₁₁ H ₂₃	
1-112	C ₁₂ H ₂₅	
1-113	NH-C ₈ H ₁₇	[53-55]
1-114	NH-C ₉ H ₁₉	
1-115	NH-C ₁₀ H ₂₁	[68-71]
1-116	NH-C ₁₁ H ₂₃	
1-117	O-C ₈ H ₁₇	[23-27]
1-118	O-C ₉ H ₁₉	
1-119	O-C ₁₀ H ₂₁	
1-120	O-C ₁₁ H ₂₃	
1-121	SO-C ₈ H ₁₇	^{25.5} [n _D 1.5670]

n = 1 :

第 2 表

化合物番号	構造式		物理恒数
	R ¹	X-(CH ₂) _m -A	
2-1	H		
2-2	CH ₃		
2-3	C ₂ H ₅		
2-4	H		
2-5	CH ₃		
2-6	C ₂ H ₅		
2-7	H		
2-8	CH ₃		
2-9	C ₂ H ₅		
2-10	H		

* 物理恒数は融点 (°C) または屈折率で示す (以下同じ)。














第 2 表 (つづき)

化合物番号	R ¹	X-(CH ₂) _m -A	物理恒数
2-11	H	<chem>CCCCCCc1ccccc1</chem>	
2-12	H	<chem>CCCCC(C)c1ccccc1</chem>	
2-13	H	<chem>CC(C)CCCCc1ccccc1</chem>	
2-14	H	<chem>C=NOCCCCc1ccccc1</chem>	
2-15	H	<chem>C=NOCCCc1ccccc1</chem>	
2-16	H	<chem>NCCCC1=CC=CC=C1</chem>	
2-17	H	<chem>NCCCC1=CC=CC=C1</chem>	
2-18	H	<chem>NCCCC1=CC=CC=C1.Cl</chem>	
2-19	H	<chem>NCCC(C)c1ccccc1</chem>	
2-20	H	<chem>NCCCC1=CC=CC=C1</chem>	
2-21	H	<chem>NCCC(C)c1ccccc1</chem>	
2-22	H	<chem>NCCCC1=CC=CC=C1</chem>	

第 2 表 (つづき)

化合物番号	R ¹	X-(CH ₂) _n -A	物理恒数
2-23	H	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_6\text{H}_5$	
2-24	H	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	
2-25	H	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_6\text{H}_5$	
2-26	H	$\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	
2-27	H	$\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	
2-28	H	$\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	
2-29	H	$\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	
2-30	H	$\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	
2-31	H	$\text{NHCH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$	
2-32	H	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$	
2-33	H	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$	
2-34	H	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{HCl}$	
2-35	H	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$	

第 2 表 (つづき)

化合物番号	R ¹	X-(CH ₂) _m -A	物理恒数
2-36	H	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	[79-82]
2-37	H	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	
2-38	H	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ S- 	
2-39	H	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH- 	
2-40	H	N-CH ₂ O-  CH ₃	
2-41	H	N-CH ₂ CH ₂ O-  CH ₃	
2-42	H	N-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-  CH ₃	
2-43	H	N-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-  CH ₃	
2-44	H	N-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-  CH ₃	
2-45	H	N-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-  CH ₃	
2-46	H	OCH ₂ CH ₂ - 	
2-47	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ - 	
2-48	H	OCH ₂ CH ₂ CH-  CH ₃	

第 2 表 (つづき)

化合物番号	R ¹	X-(CH ₂) _m -A	物理恒数
2-49	H	<chem>OCH2CH2CH2CH2-c1ccccc1</chem>	[60-62]
2-50	H	<chem>OCH2CH2CH2CH(C)c1ccccc1</chem>	
2-51	H	<chem>OCH2CH2CH2CH2CH2-c1ccccc1</chem>	
2-52	H	<chem>OCH2CH2CH2CH2CH(C)c1ccccc1</chem>	
2-53	H	<chem>OCH2CH2CH2CH2CH2CH2-c1ccccc1</chem>	
2-54	H	<chem>OCH2CH2CH2CH2CH2CH(C)c1ccccc1</chem>	
2-55	H	<chem>S(=O)(=O)(CH2)4-c1ccccc1</chem>	
2-56	H	<chem>OCH2CH2CH2-c1ccccc1.Cl</chem>	
2-57	H	<chem>SCH2CH2CH2CH2-c1ccccc1</chem>	[159-160]
2-58	H	<chem>OCH2O-c1ccccc1</chem>	
2-59	H	<chem>OCH2CH2O-c1ccccc1</chem>	
2-60	H	<chem>OCH2CH2CH2O-c1ccccc1</chem>	
2-61	H	<chem>OCH2CH2CH2CH2O-c1ccccc1</chem>	[69-70.5]

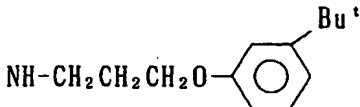
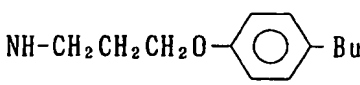
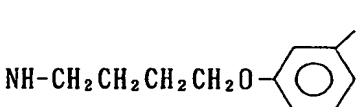
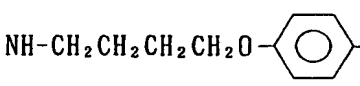
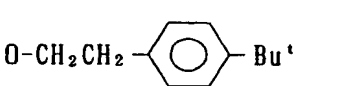
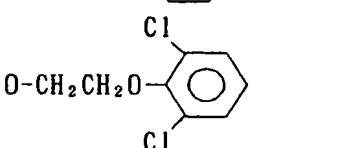
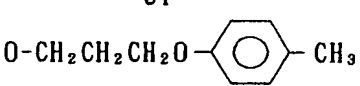
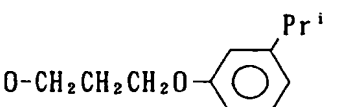
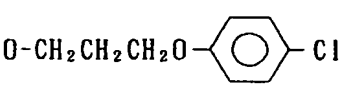
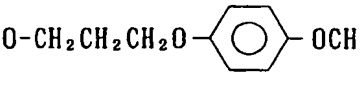
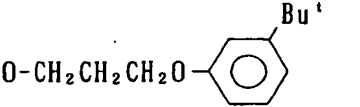
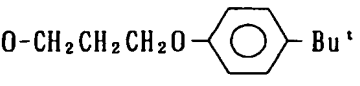
第 2 表 (つづき)

化合物番号	R ¹	X-(CH ₂) _m -A	物理恒数
2-62	H	<chem>OCH2CH2CH2CH2CH2O-c1ccccc1</chem>	[60.5-62]
2-63	H	<chem>OCH2CH2CH2CH2CH2CH2O-c1ccccc1</chem>	
2-64	H	<chem>OCH2CH2CH2S-c1ccccc1</chem>	
2-65	H	<chem>OCH2CH2CH2S-c1ccccc1.Cl</chem>	
2-66	H	<chem>OCH2CH2CH2NH-c1ccccc1</chem>	
2-67	H	<chem>OCH2CH2SO2-c1ccccc1</chem>	[130-131]
2-68	H	<chem>OCH2CH2CH2SO2-c1ccccc1</chem>	[50-52]
2-69	H	<chem>OCH2CH2CH2CH2SO2-c1ccccc1</chem>	[87-88]
2-70	H	<chem>OCH2CH2CH2CH2CH2CH2SO2-c1ccccc1</chem>	[88-89]
2-71	H	<chem>OCH2CH2CH2SO2-c1ccccc1.Cl</chem>	[112-114]
2-72	H	<chem>OCH2CH2CH2O-c1ccccc1.Cl</chem>	[128-131]
2-73	H	<chem>CH2CH2O-c1ccccc1</chem>	
2-74	H	<chem>CH2CH2CH2O-c1ccccc1</chem>	

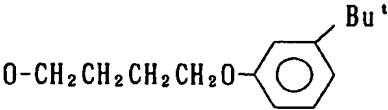
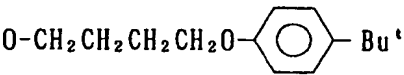
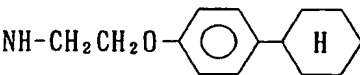
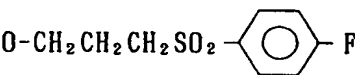
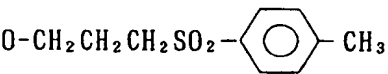
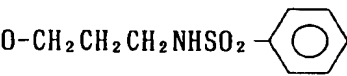
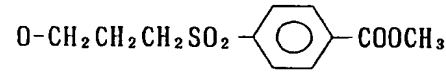
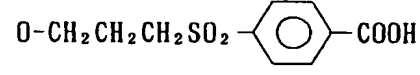
第 2 表 (つづき)

化合物番号	R ¹	X-(CH ₂) _m -A	物理恒数
2-75	H	$\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$ CH_3	
2-76	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$	
2-77	H	$\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$ CH_3	
2-78	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$	
2-79	H	$\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$ CH_3	
2-80	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$	
2-81	H	$\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$ CH_3	
2-82	H	$\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	
2-83	H	$\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	
2-84	H	$\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Bu}^t$	
2-85	H	$\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Bu}^t$	
2-86	H	$\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	
2-87	H	$\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	
2-88	H	$\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	

第 2 表 (つづき)

化合物番号	R ¹	X-(CH ₂) _m -A	物理恒数
2-89	H		[107-109]
2-90	H		
2-91	H		
2-92	H		
2-93	H		
2-94	H		
2-95	H		
2-96	H		
2-97	H		
2-98	H		
2-99	H		
2-100	H		

第 2 表 (つづき)

化合物番号	R ¹	X-(CH ₂) _m -A	物理恒数
2-101	H		
2-102	H		
2-103	H		
2-104	H		[55 - 57]
2-105	H		[60 - 62]
2-106	H		
2-107	H		
2-108	H		
2-109	H	C ₉ H ₁₉	
2-110	H	C ₁₀ H ₂₁	
2-111	H	C ₁₁ H ₂₃	
2-112	H	C ₁₂ H ₂₅	
2-113	H	NH-C ₈ H ₁₇	
2-114	H	NH-C ₉ H ₁₉	
2-115	H	NH-C ₁₀ H ₂₁	^{23.4} n _D 1.5162
2-116	H	NH-C ₁₁ H ₂₃	

第 2 表 (つづき)

化合物番号	R ¹	X-(CH ₂) _m -A	物理恒数
2-117	H	O-C ₈ H ₁₇	$n_D^{23.4}$ 1.5162
2-118	H	O-C ₉ H ₁₉	
2-119	H	O-C ₁₀ H ₂₁	
2-120	H	O-C ₁₁ H ₂₃	
2-121	H	SO-C ₈ H ₁₇	

本発明化合物は、抗高脂血症薬、抗血栓症治療薬、動脈硬化症の治療薬及び予防薬として有用であり、一般式〔I〕の化合物またはその薬学的に許容される塩の純粋な形またはそれらの適当な医薬組成物としての投与は、類似の有用性を有する薬剤の投与様式として許容されている任意の様式で行うことができる。すなわち、投与方法は、たとえば経口、経鼻、非経口、局所、経皮または経直腸的に、固体、半固体、凍結乾燥粉末または液体の剤形、たとえば、錠剤、坐剤、丸剤、軟質および硬質カプセル、散剤、液剤、懸濁剤、エアゾル剤等として、好ましくは、正確な投与量の簡単な投与に適当な単位剤形として行われる。

組成物には、慣用の医薬用担体または賦形剤、および単独のまたは1種の活性成分としての式〔I〕の化合物を含有させるが、さらに他の薬剤、製剤用成分、担体、アジュバント等を包含させることもできる。

一般的には、意図された投与様式に応じて、医薬として許容される組成物は、一般式〔I〕の化合物の1種もしくは2種以上またはその薬学的に許容される塩、約1～99重量%、および適当な医薬用賦形剤99～1重量%を含有する。

組成物は、好ましくは、一般式〔I〕の化合物1種もしくは2種以上またはその医薬的に許容される塩約5～75重量%を含有し、残部は適当な医薬用賦形剤とする。

好ましい投与経路は経口であり、処置される高コレステロール血症、高脂血症及び動脈硬化症の程度に応じて調整される簡便な1日投与量基準が用いられる。

このような経口投与用には、一般式〔I〕の化合物1種もしくは2種以上また

はその薬学的に許容される塩を含有する医薬的に許容される組成物は、任意の通常用いられる賦形剤たとえば医薬用のマニトール、乳糖、デンプン、ゼラチン化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルク、セルロースエーテル誘導体、グルコース、ゼラチン、スクロース、クエン酸塩、没食子酸プロピル等を加えて形成させる。

このような組成物は、液剤、懸濁剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、持続放出製剤等の形態とする。好ましくはカプセル剤、カシュー剤または錠剤の形態とする。したがって、希釈剤たとえば乳糖、スクロース、リン酸二カルシウム等、崩壊剤たとえばクロスカルメロースナトリウムまたはその誘導体、滑沢剤たとえばステアリン酸マグネシウム等、結合剤たとえばデンプン、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、セルロースエーテル誘導体等も含有させる。

一般式〔I〕の化合物またはその医薬的に許容される塩は、たとえば、体内で徐々に溶解する担体、たとえば、ポリオキシエチレングリコールおよびポリエチレングリコール（PEG）、たとえば、PEG 1000（96%）およびPEG 4000（4%）に、活性成分約0.5%～約50%を分散して用いる坐剤に製剤化することもできる。

医薬として投与できる液体組成物は、たとえば、一般式〔I〕の化合物1種もしくは2種以上（約0.5%～約20%）、またはその医薬的に許容される塩、および任意の医薬アジュバントを、担体、たとえば水、食塩水、デキストロース水溶液、グリセロールまたはエタノール等中に、溶解、分散させるなどの処理を行い、溶液または懸濁液の形態とすることによって製造できる。

本発明の医薬組成物には、所望により少量の補助物質、たとえば湿潤剤または乳化剤、pH緩衝剤、抗酸化剤等、たとえばクエン酸、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミンオレエート、ブチル化ヒドロキシトルエン等を加えることもできる。

このような剤形の実際の製造方法は、通常の方法、たとえば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18版, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1990に従って製造される。

投与される組成物は、いずれにしても、本発明の教示に従って投与された場合

、高コレステロール血症、高脂血症及び動脈硬化症の緩解の目的で治療の有効量の一般式〔I〕の化合物1種もしくは2種以上、またはその医薬的に許容される塩を含有する。

一般的に、一般式〔I〕の化合物またはその医薬的に許容される塩は、個人および処置される高コレステロール血症、高脂血症及び動脈硬化症によって特徴づけられる病的状態に依存して変動する治療有効量で投与される。通常、治療有効1日用量は、体重1kgあたり、式〔I〕の化合物約0.14mg～約14.3mg/日であり、好ましくは体重1kgあたり約0.7mg～約10mg/日、最も好ましくは体重1kgあたり約1.4mg～約7.2mg/日である。たとえば、体重70kgのヒトに投与する場合、一般式〔I〕の化合物またはその医薬的に許容される塩の用量範囲は、1日約10mg～約1.0g、好ましくは1日約50mg～約700mg、最も好ましくは1日約100mg～約500mgである。

産業上の利用可能性：

薬理試験例1 Cell-freeでのコレステロール生合成阻害作用

(1) 酵素系の調製

ラットのコレステロール生合成の酵素系の調製は *Biochimica et Biophysica Acta* 486巻70～81頁(1977年)に記載の方法に準じて行った。

即ち、SD系雌ラット(体重110～130g)に2%コレステラミン添加飼料を7～10日間摂食させ、コレステロール生合成活性を増加させた。真夜中に放血致死させた後、肝臓を摘出し、2倍容の15mMニコチンアミド、2mM塩化マグネシウムを含む0.1Mリン酸カリ緩衝液(pH7.4)を加え、*loose fitting*のテフロンホモジナイザーでホモジナイズした。12000×gで30分間遠心分離して得られた上清を、さらに105000×gで90分間遠心分離し、ミクロソーム画分と上清に分けた。得られた上清は40%～80%硫酸沈澱画分(可溶画分)とした。可溶画分及びミクロソーム画分を0.1Mリン酸カリ緩衝液(pH7.4)で、それぞれ1ml/g肝臓、1ml/3g肝臓となるように調製し、16対1の混合比の酵素液として、後記の試験に使用した。

(2) コレステロール生合成活性の測定法

コレステロール生合成活性は、*Biochimica Biophysica Acta* 486巻70～81頁(1977年)に記載の方法に準じて行った。(1)で調製した酵素液50 μ l、0.1M リン酸カリ緩衝液(pH7.4)、1mM ATP、5mM グルコース-1-リン酸、6mM グルタチオン、6mM 塩化マグネシウム、0.04mM コエンザイムA、0.25mM NAD、0.25mM NADP、1mM 2- 14 C-酢酸ナトリウム(111 MBq./mmol)からなる溶液に試験薬剤のジメチルスルホキシド溶液2 μ lを加え、全量を0.2mlとし、37 $^{\circ}$ Cで90分間振盪反応させた。15%水酸化カリウム-エタノール溶液1mlを加えて反応を停止させ、75 $^{\circ}$ Cで1時間加熱した。非けん化物質をn-ヘキサンで抽出した後、濃縮乾固し、少量のクロロホルム-メタノール(1:2)に溶解した。クロロホルム-メタノール溶液をPre-coated Silicagel TLCにスポットし、ベンゼン-酢酸エチル(9:1)で展開した。コレステロール部分を切り取り、液体シンチレーションカウンターで放射活性を測定し、本発明化合物の50%阻害濃度(IC₅₀値)を求め、その結果を第3表に示した。

一方、スクアレン-2, 3-オキシドサイクラーゼ阻害剤であるAMO 1618(Calbiochem, USA)の作用で生成した 14 C-スクアレン-2, 3-エポキシドのTLCにおける位置を確認し、TLCの 14 C-スクアレン-2, 3-エポキシド部分を切り取り液体シンチレーションカウンターで放射活性を測定した。本発明化合物は第4表に示すように、 14 C-コレステロール生成量の減少に伴って、 14 C-スクアレン-2, 3-エポキシドが増加することから、コレステロール生合成系のスクアレン-2, 3-オキシド サイクラーゼを阻害していることが示唆された。